

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2015.03.009

论著 · 临床研究

麻疹患儿并发急性呼吸窘迫综合征的危险因素

裴亮 文广富 宋文良 杨妮 刘春峰

(中国医科大学附属盛京医院 PICU, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 探讨麻疹患儿并发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的危险因素。**方法** 回顾性分析 PICU 救治的 55 例麻疹患儿的临床资料, 其中 11 例并发 ARDS。采用单因素分析和非条件 logistic 多因素回归分析筛选 ARDS 发病的危险因素。**结果** 单因素分析显示, ARDS 组和非 ARDS 组患儿入院时吸氧方式 (鼻导管/面罩)、合并脓毒症比例、血 C 反应蛋白 (CRP) 水平及淋巴细胞计数差异有统计学意义 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示合并脓毒症和血 CRP 水平增高是麻疹并发 ARDS 的主要危险因素 (OR 分别为 116.444、1.050, $P<0.05$)。**结论** 合并脓毒症及血 CRP 水平增高的麻疹患儿并发 ARDS 的风险增加。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(3): 245-248]

[关键词] 麻疹; 急性呼吸窘迫综合征; 危险因素; 儿童

Risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome in children with measles

PEI Liang, WEN Guang-Fu, SONG Wen-Liang, YANG Ni, LIU Chun-Feng. Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China (Liu C-F, Email: liucf@sj-hospital.org)

Abstract: Objective To study the risk factors for the development of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in children with measles. **Methods** The clinical data of 55 children with measles were retrospectively studied. Of the 55 children, 11 were complicated by ARDS. The risk factors for the development of ARDS were investigated by univariate analysis and multivariate non-conditional logistic regression analysis. **Results** The univariate analysis showed that there were significant differences in the oxygen inhalation mode (nasal catheter/mask), the rate of sepsis, blood C-reactive protein (CRP) levels and lymphocyte counts at admission between the ARDS and non-ARDS groups ($P<0.05$). The presence of sepsis and higher blood CRP levels were identified as the major risk factors for the development of ARDS by the multivariate logistic regression analysis ($OR=116.444$, 1.050 respectively; $P<0.05$). **Conclusions** The children with measles who have sepsis and higher blood CRP levels are at risk of ARDS.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(3): 245-248]

Key words: Measles; Acute respiratory distress syndrome; Risk factor; Child

尽管世界卫生组织 (WHO) 已经把全世界范围内麻疹消除作为自己的工作目标^[1], 但目前麻疹仍是全世界范围内常见的传染病, 威胁全世界儿童的健康, 尤其婴幼儿; 麻疹易继发呼吸系统、神经系统和心血管系统的并发症^[2-3]。文献报道 50% 的住院麻疹患儿并发肺炎, 部分患儿可能出现急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)^[3-4]。自发性气漏

和 ARDS 是麻疹儿童早期的临床严重并发症, 一旦出现这些并发症需要进行呼吸支持治疗, 具有高病死率^[5]。因此探讨影响麻疹患儿并发 ARDS 的临床相关因素, 对于病情估计、治疗策略的选择及预后的判断等具有重要意义。本研究探讨了麻疹患儿并发 ARDS 的危险因素, 报告如下。

[收稿日期] 2014-08-13; [接受日期] 2014-10-16

[作者简介] 裴亮, 男, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 刘春峰, 男, 教授。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2014年1~5月我院PICU住院的重症麻疹患儿55例,其中合并肺炎52例,喉炎2例,抽搐1例,均有低氧血症,合并肺炎及喉炎患儿均有气促及发绀。55例患儿中,男44例(80%),女11例(20%);年龄2~25个月,平均年龄 9 ± 4 个月;并发ARDS 11例,未并发ARDS 44例。

1.2 诊断标准

(1)麻疹诊断标准^[6]:根据《中华人民共和国传染病防治法》及《中华人民共和国传染病防治法实施办法》制定的标准进行诊断:①确诊:1个月内未接种过麻疹减毒活疫苗而血清麻疹抗体IgM阳性,且出现发热($>38^{\circ}\text{C}$),全身皮肤出现红色斑丘疹,或伴有咳嗽或上呼吸道卡他症状或结膜炎;②临床诊断:血清麻疹抗体IgM阴性,有发热($>38^{\circ}\text{C}$),全身皮肤出现红色斑丘疹,或伴有上呼吸道卡他症状或结膜炎,或口腔颊黏膜见到麻疹黏膜斑,或皮肤红色斑丘疹由耳后开始向全身扩展,持续3d以上呈典型经过,或有与确诊麻疹的患者接触史,潜伏期6~18d。本研究55例患儿中确诊54例,临床诊断1例。

(2)ARDS的诊断标准:参照美国医学会杂志(JAMA)2012年公布的柏林标准^[7]。

(3)脓毒症的诊断标准:参照2005年美国胸科医师学会/危重病医学会(ACCP/SCCM)发布的拟订标准^[8]。

1.3 研究方法

本研究采用回顾性分析,收集患儿临床资料,包括:(1)一般情况,如年龄、性别、居住地、是否存在基础疾病、营养状况(本研究参照WHO2006年生长发育量表体重低于同年龄、同性别人群正常值的均数减2个标准差考虑营养不良)等;(2)病史采集,包括患儿疫苗接种情况及麻疹接触史;(3)临床表现,包括发病后出疹时间、发病至入院时间、入院时吸氧方式(鼻导管/面罩)、是否合并脓毒症等;(4)实验室检查,包括白细胞计数、淋巴细胞计数、C反应蛋白(CRP)水平、血清白蛋白水平等。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件进行统计学处理与

分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的采用中位数(四分位数间距) $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用两独立样本 t 检验或Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确概率检验。对涉及的相关因素进行单因素分析后,筛选出有统计学意义的相关影响因素采用逐步引入剔除法进行多因素非条件logistic回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ARDS组与非ARDS组相关临床因素的比较

两组患儿入院时吸氧方式(鼻导管/面罩)、合并脓毒症比例、CRP水平及淋巴细胞计数差异均有统计学意义($P < 0.05$),而在患儿性别、年龄、是否接种麻疹疫苗、是否有麻疹接触史、居住地、是否有营养不良、是否存在基础疾病、病后出疹时间、发病至入院时间、白细胞计数、血白蛋白水平等方面,两组比较差异无统计学意义,见表1。

表1 ARDS组和非ARDS组相关临床因素的比较

变量	非ARDS组 ($n=44$)	ARDS组 ($n=11$)	统计量	P 值
性别(男/女,例)	34/10	10/1	0.348	0.555
年龄($\bar{x} \pm s$,月)	8 ± 4	11 ± 5	1.555	0.142
接种麻疹疫苗 (是/否,例)	1/43	1/10	-	0.363
麻疹接触史 [$n(\%)$]	5(11)	1(9)	0.000	1.000
居住地 (城市/农村,例)	14/30	1/10	1.289	0.256
吸氧方式 (鼻导管/面罩,例)	38/6	6/5	5.568	0.018
脓毒症 [$n(\%)$]	10(23)	7(64)	6.896	0.009
营养不良 [$n(\%)$]	6(14)	3(27)	0.407	0.524
病后出疹时间($\bar{x} \pm s$,d)	3.2 ± 1.5	3.1 ± 2.1	0.201	0.844
发病至入院时间 ($\bar{x} \pm s$,d)	5.6 ± 2.7	5.8 ± 3.7	0.190	0.852
白细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	11 ± 5	12 ± 7	0.621	0.537
淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \times 10^9/\text{L}$)	4.4 ± 2.7	2.4 ± 1.3	2.408	0.020
CRP [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$,mg/L]	10.2(3.5,47.8)	69.4(27,119)	3.505	<0.001
白蛋白水平($\bar{x} \pm s$,g/L)	33 ± 4	31 ± 4	1.532	0.147
基础疾病 [$n(\%)$]	3(7)	3(27)	1.976	0.160
肺炎 [$n(\%)$]	41(93)	11(100)	0.793	0.373

2.2 Logistic 回归分析结果

对筛选出的 4 项可能影响麻疹儿童并发 ARDS 的临床相关因素,即入院时吸氧方式(鼻导管/面罩)、合并脓毒症比例、血 CRP 水平及淋巴细胞

计数,进行多因素 logistic 回归分析,显示合并脓毒症和血 CRP 水平增高为麻疹儿童并发 ARDS 的主要危险因素(表 2)。

表 2 影响麻疹儿童并发 ARDS 的多因素 logistic 回归分析结果

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	OR	95%CI
淋巴细胞计数	-0.561	0.397	1.993	0.158	0.571	0.262~1.243
脓毒症	4.757	2.187	4.730	0.030	116.444	1.600~8472.383
CRP	0.049	0.019	6.309	0.012	1.050	1.011~1.091
吸氧方式	-2.217	1.804	1.510	0.219	0.109	0.003~3.737
常量	-3.337	1.673	3.977	0.046	0.036	

3 讨论

麻疹疫苗的出现有效地降低了麻疹的发病率,但是近年来世界范围内仍有麻疹小范围暴发流行的报道^[9]。麻疹病毒感染有别于其他病毒感染,其发病与是否麻疹疫苗的接种、营养状态、免疫状态等相关^[10-12]。其并发症主要累及呼吸系统、中枢神经系统甚至心血管系统,肺炎和脑炎是常见的死亡原因,其中脑炎易导致长期后遗症,在发展中国家麻疹也是致盲的常见原因之一^[13-14]。

ARDS 是由多种因素造成肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞损伤造成弥漫性肺间质及肺泡水肿,其临床特点是进行性或者顽固性低氧血症和双肺浸润性阴影,其发病急,进展快,病死率可高达 27%~45%^[6]。

尽管机械通气和体外膜肺氧合(EMCO)等治疗方式不断进展,但这些措施并没有显著降低 ARDS 的发病率和病死率^[15-16]。本研究 55 例麻疹患儿中有 11 例并发 ARDS。影响麻疹患儿的发病因素较多,单一的临床或生化指标不能对是否并发 ARDS 进行准确预测。本研究首先通过单因素分析,发现入院时淋巴细胞计数、合并脓毒症比例、血 CRP 水平、吸氧方式在并发 ARDS 组和非 ARDS 组间差异有统计学意义;然后通过非条件 logistic 多因素回归方法进一步分析,发现合并脓毒症及血 CRP 水平增高的麻疹患儿并发 ARDS 的风险增加(OR 分别为 116.444、1.050)。

脓毒症由感染因素引起的全身炎症反应综合征,引起感染的因素可能包括细菌、病毒、真菌、寄生虫等。麻疹患儿出现脓毒症,可能的原因为

麻疹病毒直接引起的全身炎症反应或者在麻疹的基础上继发或合并细菌或者其他病原体感染。一旦出现脓毒症大量炎症介质入血,刺激炎症细胞在肺组织的聚集和活化,产生的细胞因子、趋化因子以及氧自由基等导致肺毛细血管内皮细胞和肺泡上皮细胞受损,肺泡毛细血管壁对水和蛋白质的通透性增加,进而导致 ARDS 的发生^[17]。另外可能的原因是麻疹病毒的复制直接导致细胞结构的损伤,尤其是肺泡上皮细胞及血管内皮细胞的损伤,从而激活炎性细胞因子的释放形成逐级放大的瀑布样连锁反应引起 ARDS。我国文献报道脓毒症占 ARDS 发病原因的 22.7%^[18]。

CRP 是由肝脏合成的一种经典的急性时相反应蛋白,在机体发生创伤或急性炎症发作后 6~12 h 血中浓度即明显增加,创伤和炎症修复或清除后下降,是机体炎症反应的标志物。ARDS 是肺泡的弥漫性损害及免疫反应和非特异性炎症反应的过程,有学者研究 CRP 在 ARDS 患者中的诊断价值,但结果却有所差异^[19-20]。本研究中,ARDS 组入院时血 CRP 水平显著高于非 ARDS 组。有文献报道 CRP 测定诊断 ARDS 的阴性预计值为 97.3%,阳性预计值为 89.1%^[21],说明 CRP 在诊断 ARDS 中具有临床应用价值,可参考用于 ARDS 的早期诊断。

本研究的不足之处与局限性在于纳入病例数相对较少;血 CRP 水平、淋巴细胞计数、白细胞计数等指标均为入院时采集标本,未能动态监测以上指标的变化;部分麻疹患儿入 PICU 前已在外院接受治疗,本研究缺乏对患儿细胞免疫功能状态的监测和统计分析,其可能对 ARDS 的发生有

所影响。

总之,影响麻疹患儿并发ARDS的因素复杂多样,精准预测其发生具有挑战性。本研究显示,合并脓毒症、血CRP水平增高的麻疹患儿并发ARDS的危险增加,但由于本研究病例数较少,需扩大样本量进一步观察。

[参 考 文 献]

- [1] Perry RT, Gacic-Dobo M, Dabbagh A, et al. Global control and regional elimination of measles, 2000-2012 [J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2014, 63(5): 103-107.
- [2] Asaria P, MacMahon E. Measles in the United Kingdom: can we eradicate it by 2010? [J]. *BMJ*, 2006, 333(7574): 890-895.
- [3] Abramson O, Dagan R, Tal A, et al. Severe complications of measles requiring intensive care in infants and young children [J]. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1995, 149(11): 1237-1240.
- [4] Weber I, Bouaziz JD, Wolkenstein P, et al. Respiratory distress with radiographic pleural effusion during measles virus infection [J]. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2010, 24(1): 113-114.
- [5] Piastra M, Onesimo R, De Luca D, et al. Measles-induced respiratory distress, air-leak and ARDS [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2010, 29(2): 181-185.
- [6] 卫生部政策法规司. WS296-2008 麻疹诊断标准 [S]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [7] Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition [J]. *JAMA*, 2012, 307(23): 2526-2533.
- [8] Goldstein B, Giroir B, Randolph A. International Pediatric Sepsis Consensus Conference: Definitions for Sepsis and Organ Dysfunction in Pediatrics [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2005, 6(1): 2-8.
- [9] Abdulkarim A, Johnson A, Yahaya-Kongoila S, et al. Measles: the past, the present and the future [J]. *Niger J Paed*, 2012, 39(3): 144-148.
- [10] Qaisar I, Ahmad A, Ahmad F, et al. Comparison of measles complications in well-nourished and mal-nourished children [J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2009, 21(2): 30-31.
- [11] Aaby P, Samb B, Simondon F, et al. Non-specific beneficial effect of measles immunisation: analysis of mortality studies from developing countries [J]. *BMJ*, 1995, 311(7003): 481-485.
- [12] Lim TA, Marinova L, Kojouharova M, et al. Measles outbreak in Bulgaria: poor maternal educational attainment as a risk factor for medical complications [J]. *Eur J Public Health*, 2013, 23(4): 663-669.
- [13] Perry RT, Halsey NA. The clinical significance of measles: a review [J]. *J Infect Dis*, 2004, 189(Suppl 1): 4-16.
- [14] Rafat C, Klouche K, Ricard JD, et al. Severe measles infection: the spectrum of disease in 36 critically ill adult patients [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2013, 92(3): 257-272.
- [15] Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 179(3): 220-227.
- [16] Stawicki SP, Goyal M, Sarani B. High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide [J]. *J Intensive Care Med*, 2009, 24(4): 215-229.
- [17] Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness [J]. *J Inflamm (Lond)*, 2013, 10(1): 6.
- [18] 喻文亮, 陆铸今, 王莹, 等. 小儿ARDS前瞻性多中心临床流行病学研究 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2005, 14(6): 448-453.
- [19] Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, et al. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients [J]. *Chest*, 2003, 123(6): 2043-2049.
- [20] Bajwa EK, Khan UA, Januzzi JL, et al. Plasma C-reactive protein levels are associated with improved outcome in ARDS [J]. *Chest*, 2009, 136(2): 471-480.
- [21] 陈雪峰, 李小民, 刘克喜, 等. C反应蛋白测定对ARDS的早期诊断价值 [J]. *世界急危重病医学杂志*, 2004, 1(5): 354-355.

(本文编辑: 邓芳明)